

Multiple Sklerose

Fatigue ist das häufigste neuropsychologische Begleitsymptom

Mindestens zwei Drittel aller Patienten mit einer multiplen Sklerose (MS) leiden unter Fatigue. Eine frühzeitige Therapie mit Immunmodulatoren kann die Krankheitsprogression und damit auch die Fatigue verhindern bzw. reduzieren. Gut belegt ist nach den Ergebnissen der TOWER-Studie die Wirksamkeit von Teriflunomid auch im Hinblick auf die Fatigue-Symptomatik, so das Fazit eines von der Firma Sanofi Genzyme veranstalteten Pressegesprächs.

Definitionsgemäß handelt es sich bei der MS-assoziierten Fatigue um eine über das übliche Funktionsniveau im Alltag hinausgehende, anhaltende, subjektive Empfindung von psychischer und mentaler Erschöpfung und Mangel an Energie in Zusammenhang mit der MS. Die Fatigue gehört neben den kognitiven Beeinträchtigungen und der Depression zu den neuropsychologischen MS-Symptomen. Betroffen sind mehr als 70% der MS-Patienten und für mehr als jeden dritten MS-Patienten ist die Fatigue das am stärksten belastende Symptom. Die Fatigue kann in jedem Stadium der Erkrankung auftreten und ist in etwa 30% sogar das Erstsymptom der Erkrankung. Sie geht mit einer starken Beeinträchtigung der betroffenen Patienten im Alltag und Beruf einher, das heißt, die Fatigue ist einer der häufigsten Gründe für Frühverrentung bzw. reduzierte Beschäftigungsverhältnisse.

Multifaktorielles Geschehen

Auch wenn die Ursachen der Fatigue noch nicht genau bekannt sind, so dürfte es sich doch um ein multifaktorielles Geschehen handeln. Es werden verschiedene Hypothesen diskutiert. So könnte die lokale Demyelinisierung mit konsekutiven Nervenfaserschädigungen im Hirnstamm zu Defiziten in Wachheit, Aufmerksamkeit und Konzentration führen, die diffuse Demyelinisierung und Nervenfaserschädigung im Stammhirn und in den Stammganglien dagegen zu Defiziten bei der Bewegungsprogrammierung. Die Leitungsschädigung hat auch eine verzögerte Reizweiterleitung und somit auch eine vermehrte Anstrengung bei der Reiz-

weiterleitung zur Folge. Somit könnte es sich bei der Fatigue um ein dyskonnektionelles Syndrom handeln, das durch einen Ausfall von Verbindungen in Funktionssystemen, Schäden durch „strategische Läsionen“ und eine verminderte Rekrutierung alternativer Netzwerke charakterisiert ist. Bei der Abgeschlagenheit könnten auch neuroendokrine Störungen als Folge von vermehrt gebildeten entzündlichen Botenstoffen eine Rolle spielen.

Keine spezifische medikamentöse Therapie

Bei der symptomatischen Therapie der MS-assoziierten Fatigue stehen nicht-medikamentöse Maßnahmen im Vordergrund. Zunächst sollten Ursachen wie Depression, Anämie, Schilddrüsenfunktionsstörungen und/oder Schlafstörungen ausgeschlossen oder zielgerecht behandelt werden. Zu den nichtmedikamentösen Maßnahmen gehören Sport und Bewegung, Entspannungsübungen, Kühlung bei wärmeempfindlichen Patienten und psychologische Interventionen. Im Rahmen klinischer Studien wurde eine Reihe von Wirkstoffen untersucht (Amantadin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Modafinil, 4-Aminopyridin). Dabei konnten allerdings keine oder nur schwache bzw. inkonsistente Effekte dokumentiert werden. Deshalb ist entsprechend der Leitlinie bisher keine anerkannte medikamentöse Therapie der MS-assoziierten Fatigue in Deutschland verfügbar.

Teriflunomid beeinflusst auch Fatigue
Teriflunomid (Aubagio®) ist ein Immunmodulator mit entzündungshemmenden

Eigenschaften. Es hemmt unter anderem reversibel und selektiv das Enzym Dihydroorotat-Dehydrogenase und reduziert so selektiv die Zahl der aktivierten B- und T-Zellen, die über die Blut-Hirn-Schranke in das zentrale Nervensystem migrieren. Zugelassen ist die Substanz zur Behandlung der schubförmig remittierenden MS bei Erwachsenen.

Das klinische Entwicklungsprogramm von Teriflunomid umfasst die Zulassungsstudien TEMSO (Teriflunomide multiple sclerosis oral) und TOWER (Teriflunomide oral in people with relapsing remitting multiple sclerosis). Dabei konnte für Teriflunomid eine effektive Schubratenreduktion im Vergleich zu Placebo um relativ 31,5% (TEMSO) bzw. 36,3% (TOWER) ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,0001$) belegt werden. Daraus ergibt sich eine Number needed to treat (NNT) von 5,9 bzw. 5,6 [1, 2]. Die Post-hoc-Analyse der gepoolten Daten aus TEMSO und TOWER ergab sogar eine relative Risikoreduktion von 53% ($p < 0,001$) [3]. Auch wurde für die Substanz eine effektive Reduktion der Behinderungsprogression, des Hirnvolumenverlusts und der MRT-Parameter dokumentiert. Die Effekte bezüglich Behinderungsprogression und Hirnvolumenverlust lassen vermuten, dass Teriflunomid nicht nur die entzündliche Komponente der MS günstig beeinflusst, sondern eventuell auch neurodegenerative Aspekte der Erkrankung.

Darüber hinaus zeigen die Daten der TOWER-Studie, dass die Substanz auch neuropsychologische Faktoren, insbesondere die Fatigue, positiv beeinflusst. Bestätigt wurden diese Beobachtungen durch die Ergebnisse der Phase-IV-Studie TERI-PRO. So berichteten 48% der Patienten mit Teriflunomid keine oder nur eine geringfügige Einschränkung der Kognition nach 24 Wochen im Vergleich zu 41% zu Therapiebeginn und 25% der Patienten über keine oder nur eine geringe Einschränkung durch Fatigue im Vergleich zu 18% bei Therapiebeginn [4].

Fazit

Fatigue ist neben Depression und kognitiver Beeinträchtigung ein sehr häufig-

figes und quälendes neuropsychologisches Begleitsymptom der MS, für das bisher keine spezifische medikamentöse Therapie zur Verfügung steht. Doch der Immunmodulator Teriflunomid beeinflusst nach vorliegenden Studienergebnissen nicht nur die Schubrate, die Behinderungsprogression, die MRT-Parameter und die Hirnatrophierate günstig, sondern bessert auch die Fa-

tigue und die kognitiven Beeinträchtigungen.

Quelle

Prof. Mathias Mäurer, Würzburg, Prof. Jürgen Köhler, Passau, Pressekonferenz „Fatigue und Teriflunomid – Mehr Lebensqualität bei konsistenter Wirksamkeit“, München, 2. März 2017, veranstaltet von Sanofi Genzyme.

Literatur

1. O'Connor P, et al. N Engl J Med 2011;365: 1293–303.
2. Confavreux C, et al. Lancet Neurol 2014;13: 247–56.
3. Macdonell R, et al. Mult Scler J 2013;19: 74–558; Poster P1095.
4. Coyle P, et al. ECTRIMS 2015, Barcelona, Spain, Poster P562.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

Dasotralin verringert den Schweregrad der Symptome bei Erwachsenen

In einer vierwöchigen Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Dasotralin, eines Dopamin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmers, im Vergleich zu Placebo bei Erwachsenen mit ADHS untersucht. Primärer Wirksamkeitsparameter war die Änderung des Gesamtscores der ADHD Rating Scale, Version IV, vom Einschluss bis zum Endpunkt (Woche 4). Zu den sekundären Parametern zählte die Änderung des Scores der Clinical Global Impression Scale, Teil Schweregrad der Erkrankung (CGI-S). Nach vier Wochen hatten sich unter 8 mg/Tag Dasotralin beide Scores im Vergleich zu Placebo signifikant gebessert. Häufigste unerwünschte Wirkungen waren Insomnie, verminderter Appetit, Übelkeit und Mundtrockenheit.



Mit einem Kommentar von Priv.-Doz. Dr. D. Angersbach, Wolfratshausen

Gewöhnlich wird die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Grundschulalter diagnostiziert, dauert aber häufig bis in das Erwachsenenalter fort. Die bisher zugelassenen Arzneimittel zur Behandlung der ADHS sind zunächst in Studien mit Kindern und Jugendlichen entwickelt und zu deren Behandlung zugelassen worden, bevor ihre Wirksamkeit bei Adulten untersucht wurde (z. B. Methylphenidat, Atomoxetin). Die Wirksamkeit von *Dasotralin* wurde in der vorliegenden Studie erstmals klinisch untersucht. Dasotralin, ein Stereoisomer von Desmethyl-Sertralin, ist ein potenter Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer ($IC_{50}=3$ bzw. 4 nmol/l) und ein weniger potenter Hemmer des Serotonintransporters ($IC_{50}=15$ nmol/l). In pharmakokinetischen Untersuchungen [1] lag die Resorptionsdauer bis zur maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) bei 10 bis

12 Stunden und die apparente Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) bei 47 Stunden. Die Plasmakonzentration erreichte ein Steady State nach 10 Tagen. Primäres Ziel der vorliegenden Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit von Dasotralin bei erwachsenen Patienten mit einer ADHS, sekundäres Ziel unter anderen die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit. Die Studie wurde von Dezember 2012 bis November 2013 von 30 Zentren in den USA durchgeführt.

Methoden

Eingeschlossen wurden ambulante Patienten im Alter von 18 bis 55 Jahren mit einer Diagnose einer ADHS nach DSM-IV-TR. Die Patienten mussten bereits mit wenigstens einem gegen diese Störung zugelassenen Arzneimittel behandelt worden sein und bei Einschluss einen Score auf der ADHD-Rating Scale von ≥ 26 (von maximal 54)

und einen CGI-S-Score von ≥ 4 (mindestens mäßig krank) haben. Ausgeschlossen waren unter anderen Patienten mit krankhaften Veränderungen bei der körperlichen Untersuchung, Laboruntersuchung und EKG-Messung sowie Patienten mit psychotischen Erkrankungen (wie Schizophrenie, bipolarer Störung) in der Vorgeschichte.

Die Studie bestand aus drei Phasen: der Screening-Phase (max. 27 Tage), einer vierwöchigen doppelblinden Behandlungsperiode und einer zweiwöchigen Auswaschphase. In der Screening-Phase wurden die medizinischen Untersuchungen durchgeführt und die bisherigen ADHS-Medikamente abgesetzt. Bei Einschluss wurden die Patienten randomisiert im Verhältnis 1:1:1 einer Behandlung mit jeweils einmal täglich 4 mg oder 8 mg Dasotralin oder Placebo zugeteilt. Nach der 4-wöchigen Behandlung wurde die Studienmedikation abrupt abgesetzt.

Primärer Wirksamkeitsparameter war der Gesamtscore der ADHD-Rating Scale, Version IV, mit 18 Items (jeweils 9 Items in zwei Subskalen „Hyperaktivität, Impulsivität“ und „Unaufmerksamkeit“). Sekundäre Wirksamkeitsparameter waren die Scores der CGI-S und der Wender-Reimherr Adult Attention Deficit Disorder Scale. Mithilfe der Brief Psychiatric Rating Scale wurde der Schweregrad psychotischer Symptome beurteilt. Die Wirksamkeit wurde wöchentlich ermittelt.

Sicherheit und Verträglichkeit wurden durch körperliche Untersuchungen, Hämatologie, Laboruntersuchungen und die Registrierung unerwünschter Ereignisse kontrolliert. Schlafstörungen wurden mithilfe des Insomnia Seve-